



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SELADELPARUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA

Data depunerii dosarului

28.05.2025

Numărul dosarului

36178

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SELADELPARUM

1.2. DC: Lyvdelzi 10 mg capsule

1.3 Cod ATC: A05AX07

1.4 Data eliberării APP: 20 februarie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 cps

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. GS 1 23132/22.04.2025 MS-DFDM 231132/13.05.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 cps
Concentrație	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	25.080,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	836,01

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA.

Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de seladelpar este de 10 mg o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă o doză de seladelpar este omisă, pacientul trebuie să ia doza ulterioară la următorul moment programat. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

Pacienții cu afecțiuni renale în stadiu terminal aflați pe dializă nu au fost studiați. Nu se poate oferi nicio recomandare privind doza pentru acest grup.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A).

Siguranța și eficacitatea seladelpar nu au fost stabilite la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau severă (Child-Pugh C).

Luați în considerare întreruperea administrării seladelpar dacă starea pacientului avansează până la insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a seladelpar la copii și adolescenți pentru tratamentul CBP.

Mod de administrare

Administrare orală. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: terapie biliară și hepatică, alte medicamente pentru terapie biliară.

Seladelpar este un agonist al receptorului delta activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR δ) sau delpar. PPAR δ este un receptor nuclear exprimat în ficat și în alte țesuturi. Activarea PPAR δ reduce sinteza de acizi biliari în ficat prin inhibarea expresiei dependente de factorul de creștere a fibroblastelor 21 (FGF21) a CYP7A1, enzimă cheie pentru sinteza acizilor biliari din colesterol și prin scăderea sintezei și absorbției colesterolului. Aceste acțiuni au ca rezultat o expunere mai mică la acizi biliari în ficat și reducerea nivelurilor de acizi biliari circulanți.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Gilead Sciences România (GSR) SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM), pentru indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Colangită biliară primară - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Colangita biliară primară (CBP), cunoscută anterior sub denumirea de ciroză biliară primară, este o afecțiune autoimună care distruge treptat canalele biliare intrahepatice, ducând la inflamație periportală și colestază. Colestaza hepatică prelungită conduce în cele din urmă la ciroză și hipertensiune portală.

Debutul colangitei biliare primare (CBP) are loc, în general, între deceniile 4 și 6 de viață. Mulți pacienți sunt asimptomatici la momentul diagnosticului, fiind identificați accidental. Manifestările inițiale includ fatigabilitatea (80%) și pruritul (20–70%), ambele având o evoluție fluctuantă pe parcursul bolii. Pruritul este predominant localizat la nivelul palmelor și tălpilor, se intensifică noaptea și poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții (capacitate de muncă, depresie, tulburare obsesiv-compulsivă). Disconfortul în cadranul superior drept este mai puțin frecvent.

În stadiile avansate, pot apărea xantoame și xantelasmă. De asemenea, sunt frecvente osteopenia și osteoporoza, cu risc de fracturi, alături de hiperlipidemie, hipercolesterolemie și deficiențe de vitamine (A, D și, mai rar, E). Complicațiile asociate cirozei includ hipertensiunea portală (cu apariția de angioame stelate, hiperpigmentare, eritem palmar, ascită, varice intra-abdominale), splenomegalie, atrofie musculară, edeme periferice și carcinom hepatocelular.

Complicațiile neurologice includ tulburări de concentrare și memorie, precum și somn perturbat. Afecțiunile autoimune concomitente sunt frecvente și includ sindromul Sjögren, sindromul CREST, afecțiuni tiroidiene autoimune, artrita reumatoidă și sindromul Raynaud, fiind adesea corelate cu disfuncția autonomă observată.

Aproximativ 50% până la 60% dintre persoanele diagnosticate cu colangită biliară primară (CBP) sunt asimptomatice la momentul diagnosticului. Simptomele evidente se dezvoltă în decurs de 2 până la 4 ani la majoritatea pacienților, deși o treime dintre aceștia pot rămâne fără simptome timp de mai mulți ani. Simptomele clinice includ pruritul, care poate fi sever și pentru care nu există terapii aprobate specific. Pruritul colestatic afectează până la 70% dintre pacienți și poate fi extrem de debilitant.

Alte caracteristici ale CBP includ prezența concomitentă a bolilor autoimune, hipercolesterolemia și pierderea osoasă, inclusiv osteoporoza. Hepatomegalia, splenomegalia și durerea abdominală sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu CBP.

Supraviețuirea fără transplant hepatic (LT-free survival) la pacienții cu colangită biliară primară (CBP) care prezintă valori normale sau aproape normale ale parametrilor biochimici hepatici sub tratament cu UDCA este similară cu cea a populației generale. În schimb, aceasta este semnificativ redusă la pacienții care au parametri hepatici anormali în timpul tratamentului.

După transplantul hepatic, rata de recurență a bolii poate ajunge la 18% în decurs de cinci ani și până la 30% la zece ani. Nu există un consens clar privind factorii de risc pentru recurența bolii.

Carcinomul hepatocelular (CHC) este rar în CBP. Totuși, lipsa unui răspuns la tratamentul cu UDCA după 12 luni și sexul masculin sunt asociați cu un risc crescut de dezvoltare a CHC.

Epidemiologie

Prevalența estimată a colangitei biliare primare (CBP) în America de Nord, Europa și regiunea Asia-Pacific variază între 1,91 și 40,2 la 100.000 de persoane, iar incidența variază între 0,23 și 5,31 la 100.000 de persoane, cu o tendință de creștere a incidenței CBP în timp în America de Nord și Europa. CBP apare mai frecvent la femei și se manifestă cel mai adesea la vârsta mijlocie, cu o incidență maximă în jurul celei de-a cincea decade de viață.

Conform site-ului *Orphanet*, ratele de incidență ale colangitei biliare primare (CBP) variază între 0,33 și 5,8 la 100.000 de locuitori pe an, iar ratele de prevalență variază între 1,91 și 40,2 la 100.000 de locuitori. Femeile sunt afectate predominant, cu un raport femei:bărbați de 9:1.

Management și tratament

Terapia de primă linie pentru colangita biliară primară (CBP) este acidul ursodeoxicolic (UDCA), un acid biliar non-citotoxic care reprezintă baza tratamentului de peste 20 de ani. Cu toate acestea, în ciuda administrării de UDCA, până la 40% dintre pacienți prezintă creșteri persistente ale fosfatazei alcaline (ALP) și/sau ale bilirubinei și sunt considerați respondenți inadecvați. Intoleranța la UDCA poate apărea, de asemenea, fiind raportată la până la 5% dintre pacienți.

Acidul obeticolic (Ocaliva, OCA) a fost aprobat condiționat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) în 2016, pe baza unor markeri surogat — nivelurile ALP și bilirubină totală — la pacienții cu CBP care fie nu au răspuns adecvat, fie nu au tolerat UDCA (Ocaliva SmPC 2023). În iunie 2022, rezumatul caracteristicilor produsului (CBP) pentru OCA în Uniunea Europeană a fost revizuit pentru a contraindica utilizarea sa la pacienții cu CBP și ciroză decompensată (de exemplu, clasa Child-Pugh B sau C) sau cu episoade anterioare de decompensare.

Ca urmare a unei proceduri derulate conform Articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru reevaluarea raportului beneficiu/risc al OCA — datorită eșecului studiilor post-aprobare în a confirma beneficiul clinic — autorizația de punere pe piață a medicamentului Ocaliva a fost retrasă, din cauza lipsei de efect asupra evenimentelor clinice relevante.

Un nou tratament, Iqirvo (elafibranor), a primit recent (septembrie 2024) o autorizație condiționată de punere pe piață pentru tratamentul CBP la pacienții care nu răspund sau sunt intoleranți la UDCA, demonstrând un efect benefic asupra markerilor biologici, dar fără un efect semnificativ asupra pruritului.

Astfel, mulți pacienți cu CBP și ciroză continuă să aibă opțiuni terapeutice limitate în afara UDCA. Există mai multe tratamente neautorizate (off-label) utilizate în practică pentru pruritul colestatic, însă acestea nu au eficacitate dovedită și pot prezenta riscuri semnificative de reacții adverse. Rămâne așadar o nevoie terapeutică neacoperită pentru un tratament care să încetinească progresia bolii și să amelioreze simptomele clinice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea seladelpar a fost evaluată la pacienții cu CBP într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe o perioadă de 12 luni (RESPONSE). Pacienții au fost incluși în studiu dacă valoarea ALP a fost de 1,67 ori mai mare decât limita superioară normală (LSN) sau mai mare și bilirubina totală a fost mai mică sau egală cu de 2 ori valoarea LSN. Pacienții au fost excluși din studiu dacă au avut alte boli hepatice cronice, decompensare hepatică importantă din punct de vedere clinic, inclusiv hipertensiune portală cu complicații sau ciroză cu complicații (de exemplu, scor Model for End Stage Liver Disease [model pentru boala hepatică în stadiu final - MELD] de 12 sau mai mare, varice esofagiene cunoscute sau istoric de sângerări variceale, istoric de sindrom hepatorenal). O perioadă run-in de 14 zile înainte de randomizare a fost utilizată pentru a stabili o intensitate inițială a pruritului, măsurată de către pacient, care a raportat scoruri zilnice pe 24 de ore pe scala de evaluare numerică (Numerical Rating Scale - NRS prurit) (0 „fără mâncărime” la 10 „cea mai gravă mâncărime imaginabilă”).

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie seladelpar (n = 128) 10 mg o dată pe zi, fie placebo (n = 65) timp de 12 luni. Seladelpar sau placebo a fost administrat în asociere cu UDCA la 181 (94%) pacienți în timpul studiului sau ca monoterapie la 12 (6%) pacienți care nu au putut tolera UDCA.

Cele două grupuri de tratament au fost, în general, echilibrate în ceea ce privește datele demografice inițiale și caracteristicile bolii. La cei 193 de pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 56,7 ani (interval 28-75 ani); 41 (21%) au avut vârsta de 65 ani sau mai mult; 183 (95%) au fost femei; 170 (88%) au fost de rasă albă, 11 (6%) au fost de rasă asiatică, 4 (2%) au fost de rasă neagră sau afro-americană, 6 (3%) au fost de origine indieni americani sau nativi din Alaska. Un total de 56 (29%) pacienți au fost identificați ca hispanici/latini.

Concentrația medie inițială a ALP a fost de 314,3 U/l, ceea ce corespunde la 2,7 ori valoarea LSN. Concentrația medie inițială de bilirubină totală a fost de 0,758 mg/dl și a fost mai mică sau egală cu valoarea LSN la 87% dintre pacienții înrolați. La momentul inițial, pacienții din populația de studiu au avut următoarele creșteri ale testelor biochimice hepatice: alanin aminotransferază (ALT) de 1,2 ori mai mare decât valoarea LSN, aspartat aminotransferază (AST) de 1,2 ori mai mare decât valoarea LSN și gamma glutamiltransferază (GGT) de 1,7 ori mai mare decât valoarea LSN. Valoarea inițială a scorului mediu (SD) pentru prurit NSR a fost de 3,0 (2,85). În rândul pacienților înrolați, 49 (38%, scor mediu NRS 6,1) din brațul cu seladelpar 10 mg și 23 (35%, scor mediu NRS 6,6) din brațul cu placebo au prezentat prurit moderat până la sever (scor NRS $\geq$ 4) la momentul inițial (scor mediu NRS inițială 6,3).

Ciroza (Child-Pugh A) a fost prezentă la momentul inițial la 18 pacienți (14%) în brațul cu seladelpar 10 mg și la 9 pacienți (14%) în brațul cu placebo.

În studiul RESPONSE, criteriul principal de evaluare a fost o analiză a răspunsului în luna 12, unde răspunsul a fost definit ca un compus din trei criterii: valoarea ALP mai mică de 1,67 ori decât valoarea LSN, bilirubină totală $\leq$ LSN și o scădere a valorii ALP de cel puțin 15%. LSN pentru ALP a fost definită ca 116 U/l pentru femei și bărbați. LSN

pentru bilirubina totală a fost definită ca 1,1 mg/dl pentru femei și bărbați. Normalizarea ALP a fost definită ca obținerea unei valori ALP mai mică de $\leq 1,0$ ori față de LSN. Ameliorarea pruritului a fost evaluată prin modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a scorului NRS pentru prurit în luna 6 la pacienții cu scor NRS ≥ 4 la momentul inițial.

Rezultatele pentru normalizarea criteriului principal compozit de evaluare și a ALP sunt prezentate în Tabelul

1.

Tabelul 1: Studiul RESPONSE: Criteriu biochimic compozit de evaluare și normalizarea ALP cu seladelpar cu sau fără UDCA^a

	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Diferența de tratament % (ÎI 95%) ^e
Criteriu principal compus de evaluare în luna 12^b			
Rată de răspuns, (%) ^c [ÎI 95%]	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Componente ale criteriului principal de evaluare			
Valoare ALP mai mică de 1,67 ori decât LSN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Scădere a valorii ALP de cel puțin 15%, (%)	84	32	51 (37; 63)
Bilirubină totală mai mică sau egală cu LSN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Normalizarea ALP			
Normalizarea ALP în luna 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (%) ^c [ÎI 95%]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 (18; 33)

N = număr

ÎI = interval de încredere

a - În studiu au fost 12 pacienți (6%) cu intoleranță la UDCA și care au inițiat tratamentul în monoterapie: 8 subiecți (6%) în brațul cu seladelpar 10 mg și 4 pacienți (6%) în brațul cu placebo.

b - Procentul de pacienți care obțin un răspuns, definit ca o valoare ALP mai mică de 1,67 ori decât LSN, o scădere a ALP de cel puțin 15% și bilirubină totală mai mică sau egală cu LSN. S-a considerat că pacienții cu valori lipsă nu au obținut niciun răspuns.

c - $p < 0,0001$ pentru seladelpar 10 mg versus placebo. Valoarea p a fost obținută utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de nivelul ALP inițial < 350 U/l versus nivelul ALP ≥ 350 U/l și de NRS inițial pentru prurit < 4 versus ≥ 4 .

d - Valoarea medie inițială de bilirubină totală a fost de 0,758 mg/dl și a fost mai mică sau egală cu LSN la 87% dintre pacienții înrolați.

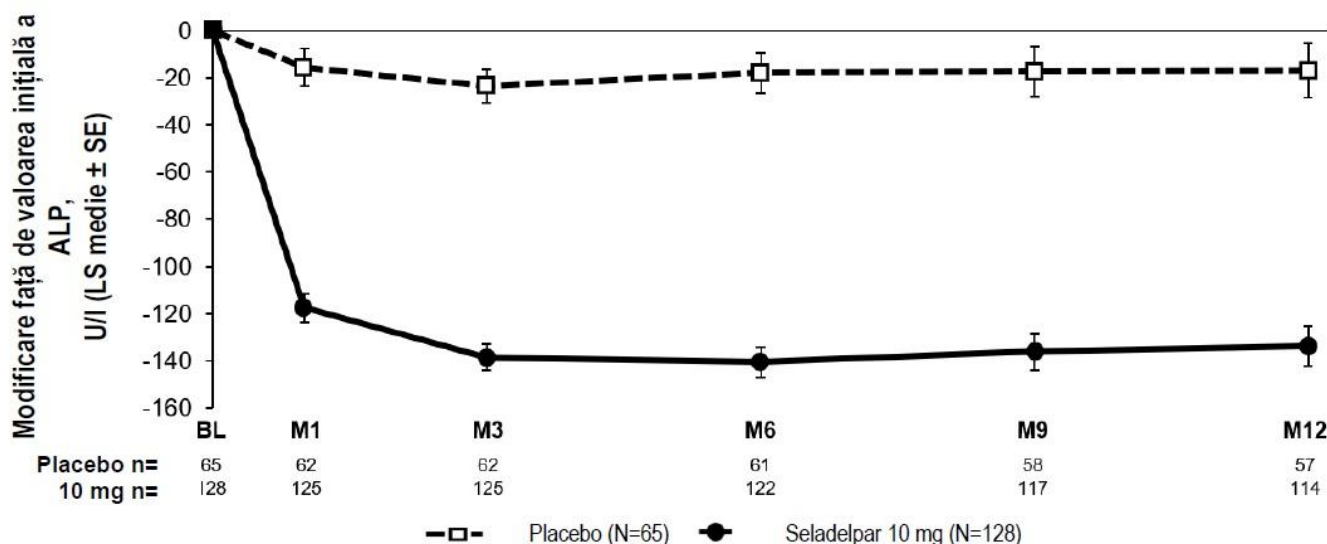
e - Sunt furnizate intervale de încredere (ÎI) Miettinen și Nurminen nestratificate de 95%.

Fosfatază alcalină (ALP)

Figura 1 prezintă reducerea medie a valorilor ALP la pacienții tratați cu seladelpar comparativ cu placebo. Scăderile au fost observate în prima lună, au continuat până în luna 6 și au fost susținute până în luna 12.

Dintre subgrupul de pacienți cu ALP < 350 U/l la momentul inițial ($<$ aproximativ 3 ori LSN), 76% (71/93) și 23% (11/47) dintre pacienți au obținut un răspuns în luna 12, în brațele cu seladelpar 10 mg și, respectiv, placebo. Pentru pacienții cu ALP ≥ 350 U/l la momentul inițial, 23% (8/35) și 11% (2/18) dintre pacienți au obținut un răspuns în luna 12, în brațele cu seladelpar 10 mg și, respectiv, placebo.

Figura 1: Modificarea față de valoarea inițială a ALP pe o perioadă de 12 luni în RESPONSE în funcție de brațul de tratament, cu sau fără UDCA.^a



a - În studiu au fost 12 pacienți (6%) cu intoleranță la UDCA și care au inițiat tratamentul în monoterapie: 8 pacienți (6%) în brațul cu seladelpar 10 mg și 4 pacienți (6%) în brațul cu placebo.

Parametri lipidici

Diferența medie LS față de placebo în colesterolul total, LDL-C și trigliceride a fost de -4,4 (ÎI 95%: -8,5; -0,3) mg/dl, -9,0 (ÎI 95%: -15,0; -2,9) mg/dl și, respectiv, -15,1 (ÎI 95%: -22,1; -8,1) în luna 12. Colesterolul lipoproteic cu densitate scăzută a rămas stabil în timpul tratamentului cu seladelpar.

Prurit

Seladelpar a redus semnificativ pruritul comparativ cu placebo în luna 6 la pacienții cu scoruri medii inițiale pentru prurit ≥ 4 , evaluate cu scorul NRS pentru prurit, un criteriu secundar de evaluare cheie în studiul RESPONSE (Tabelul 2). Seladelpar a dus la scăderea intensității pruriturii raportat de pacient în prima lună, care a continuat să scadă până în luna 6.

Tabelul 2: Modificare față de valoarea inițială a scorului pentru prurit în luna 6 în studiul RESPONSE la pacienții cu CBP cu prurit moderat până la sever la valoarea inițială^a

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferența de tratament % (ÎI 95%)
Scor inițial mediu pentru prurit, medie (SD) ^b	6,1 (1,4)	6,6 (1,4)	-
Modificarea scorului pentru prurit în luna 6^c față de valoarea inițială			
Medie (SE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^d

a - Evaluat folosind NRS pentru prurit, care a evaluat cea mai mare intensitate a mâncărimei zilnice a pacienților pe o scală de evaluare cu 11 puncte, cu scoruri cuprinse între 0 („fără mâncărimă”) și 10 („cea mai gravă mâncărimă imaginabilă”). NRS pentru prurit a fost evaluat zilnic într-o perioadă run-in ≥ 14 zile înainte de randomizare până în luna 6. Pruritul moderat până la sever a fost definit ca un scor NRS pentru prurit ≥ 4 .

b - Valoarea inițială a inclus media tuturor scorurilor zilnice înregistrate pe durata perioadei run-in și în ziua 1. Scorurile pentru prurit pentru fiecare pacient pentru lunile ulterioare momentului inițial au fost calculate prin obținerea unei medii a scorurilor NRS pentru prurit în săptămâna planificată din fiecare lună.

c - Pe baza mediilor LS dintr-un model cu efect mixt pentru măsurători repetate (MMRM) pentru modificarea față de valoarea inițială în lunile 1 (săptămâna 4), 3 (săptămâna 12) și 6 (săptămâna 26), ținând cont de scorul mediu inițial pentru prurit, nivelul ALP inițial (< 350 U/l față de nivelul ALP ≥ 350 U/l), brațul de tratament, timpul (în luni) și interacțiunea tratament în funcție de timp.

d - $p < 0,005$ pentru seladelpar 10 mg versus placebo.

Efectul seladelpar asupra pruritului a fost evaluat, de asemenea, prin măsurători suplimentare ale rezultatelor raportate de pacient în cadrul studiului RESPONSE. În cazul tratamentului cu seladelpar s-a observat în luna 6 o îmbunătățire a pruritului, prin reducerea scorurilor totale pentru domeniul pentru mâncărime CBP-40 și a scalei pentru mâncărime 5-D (Tabelul 3).

Tabelul 3: Modificare față de valoarea inițială a scorurilor totale la 6 luni în studiul RESPONSE pentru sfera pentru mâncărime CBP-40 și a scalei pentru mâncărime 5-D la pacienții cu CBP cu prurit moderat până la sever la momentul initial

	Seladelpar 10 mg (N=49)	Placebo (N=23)	Diferența de tratament % (Î 95%)
Sfera pentru mâncărime CBP-40^a			
Medie (SE)	-2,2 (0,38)	-0,40 (0,60)	-1,8 (-3,2; -0,39)
Scala pentru mâncărime 5-D^b			
Medie (SE)	-4,7 (0,53)	-1,3 (0,80)	-3,4 (-5,3; -1,5)

a - Mediile LS au fost obținute folosind MMRM pentru modificarea față de valoarea inițială în luna 6 care reprezintă scorul sferei de mâncărime CBP-40 inițial pentru calitatea vieții, nivelul ALP inițial (< 350 U/l față de nivelul ALP ≥ 350 U/l), brațul de tratament, timpul (în luni) și interacțiunea tratament în funcție de timp.

b - Mediile LS au fost obținute folosind MMRM pentru modificarea față de valoarea inițială în luna 6 care reprezintă scorul scalei pentru mâncărime 5-D inițial, nivelul ALP inițial (< 350 U/l față de nivelul ALP ≥ 350 U/l), timpul (în luni), brațul de tratament și interacțiunea tratament în funcție de timp.

Profilul de siguranță

Pe baza experienței din studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durerea abdominală (11,1%), cefaleea (7,2%), greața (6,5%) și distensia abdominală (3,9%). Aceste reacții adverse nu au fost grave și nu au condus la întreruperea tratamentului cu seladelpar.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse la medicamente furnizate în Tabelul de mai jos se bazează pe date cumulate din studiile RESPONSE și ENHANCE, cu excepția cazului în care se prevede altfel.

Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 până la < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 până la < 1/100); rare (≥ 1/10.000 până la < 1/1.000); foarte rare (< 1/10.000); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacții adverse la medicamente raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu seladelpar

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale ^a	Greață Distensie abdominală

a - Include dureri abdominale, dureri abdominale inferioare, dureri abdominale superioare și disconfort abdominal.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC LYVDELZI (DC ANTERIOR SELADELPAR GILEAD) - DCI SELADELPARUM

Avizul emis de Comitetul pentru Medicamente Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale ca medicament orfan în anul 2017, s-a fundamentat pe următoarele considerente:

- intenția de a trata afecțiunea cu medicamentul care conține seladelpar a fost considerată justificată, pe baza datelor clinice care demonstrează o ameliorare a markerilor de colestază;
- afecțiunea este una cronic debilitantă și pune viața în pericol, din cauza disfuncției hepatice progresive, cu dezvoltarea hipertensiunii portale și insuficienței hepatice, precum și a riscului crescut de apariție a carcinomului hepatocelular; manifestările frecvent întâlnite includ pruritul, hiperlipidemia, hipotiroidismul, deficitul de vitamine liposolubile și osteopenia;
- la momentul depunerii cererii, se estima că această boală afecta aproximativ 3,9 persoane din 10.000 în Uniunea Europeană.

Prin urmare, sunt îndeplinite cerințele prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

În plus, deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune, solicitantul a furnizat o justificare suficientă pentru a demonstra că medicamentul care conține seladelpar va aduce un beneficiu semnificativ persoanelor afectate. Solicitantul a prezentat date clinice care arată că pacienții care nu au răspuns adecvat la tratamentul de primă linie, au răspuns favorabil la tratamentul cu seladelpar, obținând normalizarea markerilor de colestază (cum ar fi fosfataza alcalină). De asemenea, aceste răspunsuri au fost superioare celor raportate în urma utilizării tratamentului autorizat de linia a doua. Comitetul a considerat că acest lucru reprezintă un avantaj clinic relevant.

Astfel, este îndeplinită cerința prevăzută la articolul 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

COMP concluzionează că sunt îndeplinite cerințele prevăzute la articolul 3 alineatul (1) literele (a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane. **Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui medicament, care conține seladelpar, ca medicament orfan pentru indicația orfană: tratamentul colangitei biliare primare.**

După examinarea cererii, la data de 13 decembrie 2024, Comitetul pentru Medicamente Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii orfane a medicamentului desemnat ca produs medicamentos orfan;

- prevalența colangitei biliare primare (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată ca fiind în continuare sub 5 la 10.000 de persoane și s-a concluzionat că era de 2 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza pruritului, oboselii, hiperlipidemiei, hipotiroidismului, deficitului de vitamine liposolubile și osteopeniei și pune viața în pericol din cauza disfuncției hepatice progresive, cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice, precum și a riscului crescut de apariție a carcinomului hepatocelular;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune, afirmația conform căreia seladelpar oferă un beneficiu semnificativ persoanelor afectate de această boală orfană a fost susținută de date care au demonstrat o reducere a pruritului colestatic la pacienții cu această afecțiune, ceea ce influențează pozitiv calitatea vieții – un efect care nu a fost demonstrat cu terapiile autorizate în prezent.

Având în vedere informațiile prezentate de solicitant și în temeiul articolului 5 alineatul (12) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- criteriile pentru desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile pentru desemnare prevăzute la articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Medicamente Orfane recomandă ca Seladelpar Gilead, seladelpar, pentru tratamentul colangitei biliare primare (EU/3/17/1930), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Pe site-ul oficial ale autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu *DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM)*, pentru indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”.

Menționăm că pe site sunt publicate informații conform cărora autorizația de acces precoce pentru medicamentul cu DC SELADELPAR GILEAD (seladelpar) în indicația: „*Tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care prezintă un răspuns inadecvat la AUDC în monoterapie, sau în monoterapie la pacienții care nu tolerează UDCA*”, a fost refuzată.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora rezoluția procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul

cu DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM), având indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, va fi publicată pe data de 18 septembrie 2025.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (SMC) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora rezoluția procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM), având indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, va fi publicată în curând.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G25-13, emis la data de 6 iunie 2025, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Seladelpar este un medicament orfan, fiind un produs medicamentos aprobat pentru tratamentul unei boli rare.
- Conform articolului 35a, alineatul 1, propoziția 11 din Codul Social (SGB) V, beneficiul medical suplimentar al medicamentelor orfane este deja considerat *dovedit prin aprobare*.
- Amplasarea beneficiului suplimentar este evaluată de Comitetul Federal Comun (G-BA). Dacă este necesar, G-BA poate aborda și cerințele privind asigurarea calității. Din aceste motive, evaluarea beneficiului suplimentar și cerințele privind asigurarea calității nu fac obiectul acestui raport.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWiG, conform secțiunii 35a, alineat 1, propoziția 11, SGB V, să evalueze dosarul companiei farmaceutice exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Germania (G-BA) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora rezoluția procesului de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM), având indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, va fi publicată la începutul lunii septembrie 2025.

3. AUTORIZAȚIE DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Gilead Sciences România (GSR) SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 36178/28.05.2025, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în Anexa nr. 1, Tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar **autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă**.

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2020-004348-27 (NCT04620733) este un studiu de fază 3 multicentric, cu numele: **“RESPONSE: A Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA)”**.

Acest studiu, având autorizație de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 17360E/27.01.2021, a fost derulat și în România în următoarea instituție medicală: Institutul Clinic Fundeni, București. În studiu, au fost înrolați 2 pacienți români.

Acesta este un studiu internațional multicentric, de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele privind evaluarea siguranței și a eficacității seladelparului la pacienții cu CBP și cu un răspuns inadecvat sau o intoleranță la UDCA. Studiul a inclus 193 de pacienți din 90 de centre de studiu din Argentina, Australia, Austria, Belgia, Canada, Chile, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Israel, Italia, Coreea, Mexic, Noua Zeelandă, Polonia, **România**, Rusia, Spania, Elveția, Turcia, Ucraina, Marea Britanie și SUA. Studiului s-a încheiat pe data de 15 august 2023.

Medicamentul este administrat zilnic, sub formă de capsulă orală, timp de până la 12 luni, la subiecți cu CBP. Pacienții au fost randomizați 2:1 (seladelpar:placebo) în mod orb în două grupuri de tratament:

- Brațul Seladelpar: Pacienții au primit seladelpar 10 mg o dată pe zi timp de până la 12 luni;
- Brațul placebo: Pacienții au primit placebo corespunzător dozei și programului de seladelpar timp de până la 12 luni.

Seladelpar s-a dovedit eficient în tratamentul CBP, așa cum reiese dintr-un procent semnificativ mai mare de subiecți care au atins obiectivul compozit de răspuns biochimic în grupul tratat cu seladelpar comparativ cu placebo, reflectând o îmbunătățire a markerilor colestatici asociați cu rezultate clinice.

Seladelpar a determinat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a ratei de normalizare a fosfatazei alcaline (ALP), un obiectiv terapeutic tot mai recunoscut în CBP, comparativ cu placebo.

În plus, s-a observat o reducere mai mare a pruritului la luna 6, măsurată prin scala NRS pentru prurit, la pacienții tratați cu seladelpar față de placebo, în rândul celor care prezentau prurit moderat până la sever la momentul inițial; acest efect a fost vizibil încă din luna 1 și s-a menținut de la luna 6 până la luna 12.

Consistența efectului seladelpar asupra markerilor biochimici cheie și a pruritului a fost observată în mai multe subgrupuri predefinite. Îmbunătățirea pruritului cu seladelpar a fost evidentă în setul ITT (intenție de a trata), indiferent de scorul inițial NRS pentru prurit.

Rezultatele obținute din scala 5-D Itch, domeniul „Mâncărime” din chestionarul PBC-40 privind calitatea vieții, PGI-S și PGI-C au confirmat constatările obținute prin NRS pentru prurit, evidențiind o ameliorare clinic semnificativă a pruritului la pacienții tratați cu seladelpar, conform unui spectru larg de evaluări.

Seladelpar a determinat, de asemenea, o scădere a ALT (alanin aminotransferază), un marker al afectării hepatice, și a condus la reduceri mai mari ale colesterolului, acizilor biliari și markerilor inflamatori în comparație cu placebo.

Modificările biomarkerilor mecanistici asociați colestazei (FGF21 pentru nivelurile de acizi biliari) și pruritului (IL-31) au fost observate la majoritatea momentelor de evaluare din studiu și au reflectat același tipar de îmbunătățiri notat pentru obiectivele predefinite ale studiului.

Per ansamblu, seladelpar a fost sigur și bine tolerat, conform datelor de siguranță din acest studiu, care au inclus o evaluare cuprinzătoare a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului (TEAEs) și a parametrilor de laborator.

În subgrupurile de pacienți cu ciroză, pacienți cu bilirubină totală crescută la momentul inițial și pacienți care au primit seladelpar ca monoterapie, profilul de siguranță al seladelpar a fost similar cu cel al placebo, deși dimensiunea acestor subgrupuri a fost redusă.

În general, mulți pacienți cu CBP nu răspund adecvat sau nu tolerează terapiile disponibile în prezent și continuă să prezinte valori crescute ale ALP și progresia bolii, în ciuda tratamentului cu UDCA. Pruritul rămâne un simptom debilitant major pentru mulți pacienți cu CBP, iar tratamentele actuale nu îl ameliorează sau îl pot chiar agrava.

Seladelpar are potențialul de a oferi o opțiune terapeutică sigură și eficientă pentru gestionarea colestazei și a simptomelor la pacienții cu CBP.

De asemenea, menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar **autorizația de studii clinice și raportul intermediar care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui alt studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă.**

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2020-005198-29 (NCT03301506) este un studiu de fază 3 multicentric, cu numele: **“ASSURE: An Open Label Long-Term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Seladelpar in Subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC)”**.

Acest studiu, având autorizație de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 18312E/19.07.2022, se desfășoară și în România în următoarea instituție medicală: Institutul Clinic Fundeni, București.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie - prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM), pentru indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, este rambursat în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv Austria, Grecia, Germania și Spania.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr. 2, Art. 23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiasi segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de un an calendaristic.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. GS 1 23132/22.04.2025 MS-DFDM 231132/13.05.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 cps
Concentrație	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	25.080,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	836,01

Calculul costurilor terapiei cu DC LYVDELZI

Conform RCP:

Doza recomandată de seladelpar este de 10 mg o dată pe zi.

Dacă o doză de seladelpar este omisă, pacientul trebuie să ia doza ulterioară la următorul moment programat. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Cost terapie anual: 836,01 x 365 = 305.143,65 lei

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Colangita biliară primară (CBP), cunoscută anterior sub denumirea de ciroză biliară primară, este o afecțiune autoimună care distruge treptat canalele biliare intrahepatice, ducând la inflamație periportală și colestază. Colestaza hepatică prelungită conduce în cele din urmă la ciroză și hipertensiune portală.
- Debutul colangitei biliare primare (CBP) are loc, în general, între deceniile 4 și 6 de viață. Mulți pacienți sunt asimptomatici la momentul diagnosticului, fiind identificați accidental.
- Alte caracteristici ale CBP includ prezența concomitentă a bolilor autoimune, hipercolesterolemia și pierderea osoasă, inclusiv osteoporoza. Hepatomegalia, splenomegalia și durerea abdominală sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu CBP.
- Conform site-ului *Orphanet*, ratele de incidență ale colangitei biliare primare (CBP) variază între 0,33 și 5,8 la 100.000 de locuitori pe an, iar ratele de prevalență variază între 1,91 și 40,2 la 100.000 de locuitori. Femeile sunt afectate predominant, cu un raport femei:bărbați de 9:1.
- Afecțiunea este cronic debilitantă din cauza pruritului, oboselii, hiperlipidemie, hipotiroidismului, deficitului de vitamine liposolubile și osteopeniei și pune viața în pericol din cauza disfuncției hepatice progresive, cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice, precum și a riscului crescut de apariție a carcinomului hepatocelular.
- Deși în Uniunea Europeană sunt disponibile tratamente autorizate considerate satisfăcătoare pentru această afecțiune, afirmația privind beneficiul semnificativ al seladelparului în rândul pacienților afectați de această boală rară este susținută de dovezi care atestă o reducere a pruritului colestatic — simptom cu impact negativ major asupra calității vieții. Acest efect benefic asupra calității vieții nu a fost demonstrat în cazul terapiilor autorizate existente.
- LYVDELZI (SELADELPARUM) este un medicament orfan, indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP).

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM)**, pentru indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DC Lyvdelzi 10 mg capsule (DCI SELADELPARUM)**, pentru indicația terapeutică: „Lyvdelzi este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP), în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții care au un răspuns inadecvat la administrarea UDCA individual sau ca monoterapie la cei care nu pot tolera UDCA”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Lyvdelzi (Seladelpar Gilead, INN-seladelpar)
- 2.EPAR Lyvdelzi (Seladelpar Gilead, INN-seladelpar)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (Orphan Maintenance Assessment Report - Seladelpar Gilead)
- 4.Orphanet (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/186?name=Primary%20biliary%20cholangitis&mode=name>)
- 5.Orphanet (https://www.orpha.net/en/drug/trade_name/686801?name=)
- 6.NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-biliary-cholangitis/>)
- 7.AVIZ HAS ([seladelpar gilead cbp decision et avisct ap459.pdf](#))
- 8.AVIZ NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11540>)
- 9.AVIZ SMC (<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/seladelpar-livdelzi-full-smc2835/>)
10. AVIZ IQWIG (G25-13 - Seladelpar - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0)
11. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1192/>)
12. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004348-27/results>
13. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733?intr=seladelpar&rank=5#contacts-and-locations>
14. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005198-29>
15. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301506?term=2020-005198-29&rank=1#contacts-and-locations>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209/>
17. <https://www.nhs.uk/conditions/primary-biliary-cholangitis-pbc/>
18. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/primary-biliary-cholangitis>

Raport finalizat în data de: 16.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu